

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/NL04/000888

International filing date: 20 December 2004 (20.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: NL
Number: 1025049
Filing date: 18 December 2003 (18.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 21 February 2005 (21.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10.01.05

KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

Bureau voor de Industriële Eigendom



Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 18 december 2003 onder nummer 1025049,

ten name van:

PHOTOBIOCHEM N.V.

te Leiden

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Werkwijze voor de bereiding van porfyrinederivaten",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 4 februari 2005

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

Mw. C.M.A. Streng

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C.M.A. Streng'.

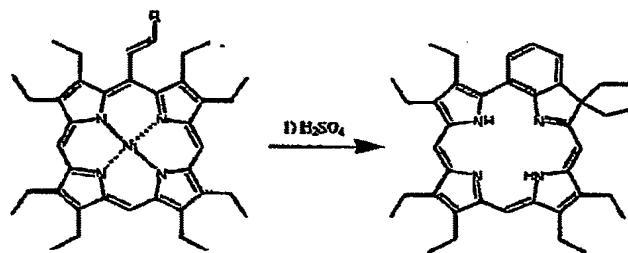
UITTREKSEL

- Werkwijze voor de bereiding van een porfyrinederivaat uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding. Volgens de uitvinding wordt de meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding een mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding, in een vorm waarbij de porfyrinering ervan is gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezigheid van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een porfyrinederivaat dat een met de porfyrinering gefuseerde cholinering bezit.

Werkwijze voor de bereiding van porfyrinederivaten

De onderhavige aanvraag heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van porfyrinederivaten uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding.

Een dergelijke werkwijze is in het vak bekend. Meer in het bijzonder beschrijven Arnold, D. et al; J. Chem. Soc. Perkin 1, blz. 1660-1670 (1978) de vorming van benzochlorinen uitgaande van een met een meso-gesubstitueerde acrylalcohol- of acrylaldehydeporfyrineverbinding.



R= CH=O of
CH₂-OH

benzochlorine

10

Een belangrijk aspect is dat dergelijke verbindingen kunnen worden bereid uitgaande van hemine en protoporfyrine, welke relatief goedkoop en in relatief grote hoeveelheden commercieel te verkrijgen zijn. Dit geldt niet voor veel andere in de literatuur beschreven porfyrinen en belemmert de toepassing ervan wezenlijk. De door Arnold beschreven werkwijze is bruikbaar voor de bereiding van gemodificeerde porfyrineverbindingen, welke een absorptiemaximum (λ_{max}) bezitten dat ten opzichte van de uitgangsporfyrine naar het rood verschoven is.

Voor diverse toepassingen van porfyrinen is het belangrijk te beschikken over porfyrineverbindingen met een λ_{max} in een specifiek golflengtebereik. Een voorbeeld hiervan zijn fotosensitzers welke gebruikt worden voor fotodynamische therapie of voor het ontsmetten van bloedproducten. Derhalve is het belangrijk te beschikken over een uitgebreid scala van chemische reacties voor het synthetiseren van dergelijke por-

fyrineverbindingen uitgaande van een andere porfyrineverbinding, zoals, maar niet beperkt tot, hemine en protoporfyrine.

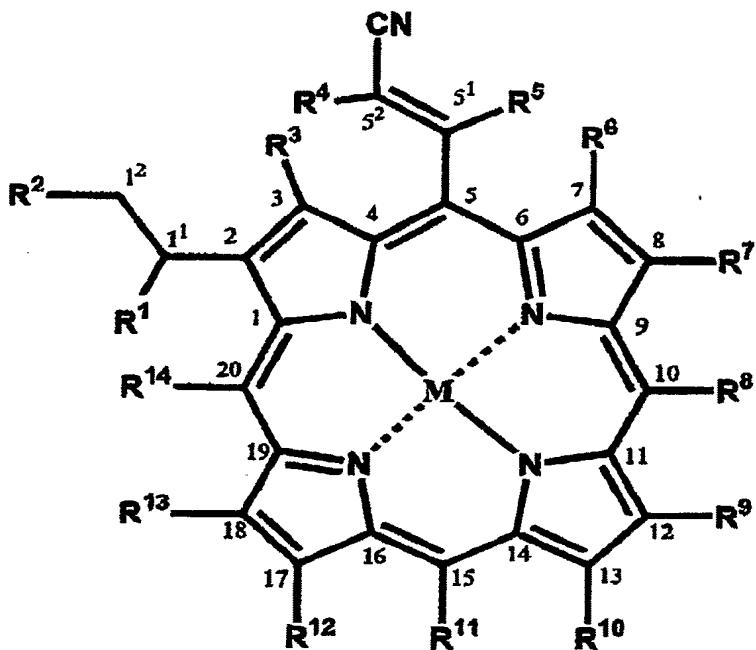
De onderhavige aanvraag beoogt een nieuwe chemische werkwijs te verschaffen voor het daarmee bereiden van porfyrinederivaten met een gewijzigde λ_{max} . De onderhavige uitvinding beoogt ook een werkwijs te verschaffen voor de bereiding van porfyrinederivaten welke een verhoogd hydrofiel karakter bezitten, welke porfyrinederivaten daardoor beter geschikt kunnen zijn voor farmaceutische toepassingen.

Hiertoe wordt de werkwijs volgens de uitvinding gekenmerkt doordat als de meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding een mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding wordt gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding, in een vorm waarbij de porfyrinering ervan is gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezigheid van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een porfyrinederivaat dat een met de porfyrinering gefuseerde chinolinering bezit, en het tweewaardige metaalion optioneel wordt verwijderd of vervangen door een ander metaalion.

Verrassenderwijs is een geheel nieuw type reactie gevonden waarmee in een porfyrinemolecuul een uit 3 gefuseerde ringen gevormd ringsysteem wordt gevormd, in het bijzonder chinolineporfyrinen, welke geheel nieuwe verbindingen zijn. Deze nieuwe verbindingen bezitten een aromatisch stikstofatoom dat bijdraagt aan het hydrofiële karakter van de nieuwe verbindingen, en daarmee aan een verhoogde oplosbaarheid

De werkwijs volgens de onderhavige uitvinding is zeer geschikt gebleken om verbindingen te bereiden uitgaande van een verbinding met de formule (I):

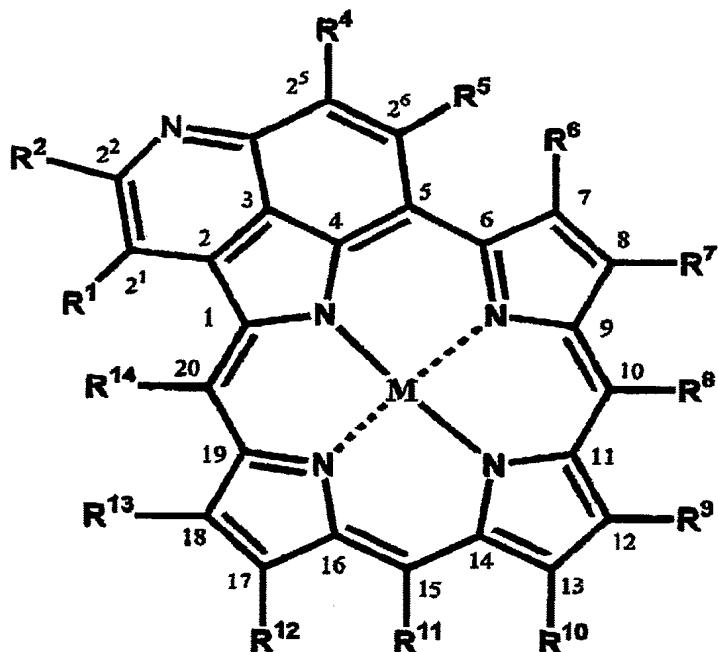
(I)



waarbij

- 5 R^1 , R^2 onafhankelijk van elkaar waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8})alkyl, of lineaire of vertakte (C_{1-6})C(O)Oalkyl voorstellen;
- 10 R^3 H of (C_{1-2})alkyl voorstelt;
- 15 R^4 en R^5 , onafhankelijk van elkaar, waterstof, nitril, of (C_{1-4})alkyl voorstellen;
- 20 R^6 H of (C_{1-8})alkyl voorstelt;
- R^7 tot R^{12} , onafhankelijk van elkaar, waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8})alkyl, , lineaire of vertakte $CH_3(CH)_nC(O)O(C_{1-8})$ alkyl, waarbij n een geheel getal is van 0 tot 4, $CH_2=CH-$, een monocyclische of bicyclische (C_9-C_{12})aryl, en R^8 , R^{11} , en R^{14} daarenboven een met R^4 en R^5 gesubstitueerde acrylontrilgroep kunnen voorstellen, waarbij R^4 en R^5 de voor R^4 en R^5 gegeven betekenissen hebben;
- en
- 20 M een tweewaardig metaalion voorstelt, welke verbinding met de formule (I) wordt omgezet tot het overeenkomstige porfyrinederivaat met de formule (II) dat een met de porfyrinering gefuseerde chinolinering bezit

(II)



waarbij de substituenten de hiervoor gegeven betekenis
 5 hebben, en afhankelijk van de betekenis van R^8 , R^{11} , en R^{14} en
 het corresponderen van een aanliggende R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , en R^{13}
 met R^3 optioneel meer dan een met de porfyrinering gefuseerde
 chinolinering aanwezig is.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrineverbinding bij voorkeur
 10 bereid door inbrengen van een formylrest op een mesoplaats
 van een porfyrineverbinding, waarna de aldus gevormde mesoformylporfyrine wordt omgezet tot het mesoacrylonitrilderivaat, en met meer voorkeur wordt de gevormde mesoformylporfyrine
 15 omgezet tot de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrineverbinding door reactie met diëthylfosfonoacetonitril. In
 geval een substituent een arylgroep is, is de arylgroep gebruikelijk fenyl, naftyl of anthraceen.

Aldus kunnen op een eenvoudige wijze het voor het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding te gebruiken
 20 uitgangsmateriaal, het mesoacrylonitrilderivaat, worden verkregen. Gebruikelijk zal de porfyrineverbinding waarvan wordt

uitgegaan op ten minste één mesoplaats een waterstofatoom bevatten.

Een gunstige uitvoeringsvorm wordt hierdoor gekenmerkt dat de porfyrineverbinding waarvan wordt uitgegaan 5 wordt gekozen de groep van i) hemine, en ii) heem.

Het synthetiseren van porfyrineverbindingen, in het bijzonder op grote schaal (honderd gram of meer) en met hoge zuiverheid is tot op heden steeds een probleem geweest. De eenvoudige chemische reactie volgens de uitvinding maakt het 10 mogelijk verbindingen met uitstekende opbrengst en goede zuiverheid na beperkte zuivering te verkrijgen.

Voor het uitvoeren van een reactie volgens de uitvinding wordt bij voorkeur gekenmerkt doordat als het tweewaardige metaalion Ni^{2+} wordt gebruikt.

15 Hiermee blijken goede opbrengsten te kunnen worden bereikt. Indien gewenst kan het metaalion na reactie weer worden verwijderd of worden vervangen, op in het vak algemeen bekende wijze (Hiermee blijken goede opbrengsten te kunnen worden bereikt. Indien gewenst kan het metaalion na reactie 20 weer worden verwijderd of worden vervangen, op in het vak algemeen bekende wijze (Referenties: Fuhrhop, J.H. et al in *Porfyrins and Metallocoporfyrins*, Smith, K.M.; Ed Elsevier: Amsterdam, 1975; blz. 185 en blz. 795-798. Buchler, J.W.; In *The Porphyrins*; Dolphin, D.; Ed.; Academic Press, New York 25 1978, Vol 1A, blz. 389. Sanders et al.; In *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K.M., Smith, K.M. en Guillard, R.; Ed.: Academic Press, San Diego, 2000, Vol 3, Chapter 15, blz. 3- 40. demetalleren van porfyrines: Fuhrhop, J.H. et al in *Porfyrins and Metallocoporfyrins*, Smith, K.M.; Ed Elsevier: Amsterdam, 1975; 30 blz. 195-207 en blz. 243-247.

Voor het uitvoeren van de reactie volgens de uitvinding met een Brönsted-zuur geniet het, voor het bereiken van goede opbrengsten en zuiverheden, de voorkeur om bij gebruik van een Brönsted-zuur waarvoor geldt dat $0 < \text{p}K_a < 5$, de reactie 35 uit te voeren bij een temperatuur boven 140°C .

Verder heeft de uitvinding betrekking op vier specifieke verbindingen gekozen uit de groep bestaande uit - chinolino-[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesopor-

fyrinatodimethylesternikkel(II) is.

- 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporfyrinatodimethylester-nikkel(II);

- 5 - 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-qrs]-18-demethyl-18-de(2-methoxycarbonylethyl)-mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II); en
- chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II).

10 Meer algemeen heeft de uitvinding betrekking op elke porfyrineverbinding welke een gefuseerde chinolinegroep omvat zoals te zien in de formule II.

Tenslotte heeft de uitvinding betrekking op een mesoacrylonitrilporfyrine bruikbaar als uitgangsproduct voor de 15 bereiding van een corresponderend chinolineporfyrinederivaat.

De uitvinding zal thans worden toegelicht aan de hand van het volgende uitvoeringsvoorbeeld, en onder verwijzing naar de tekening, waarbij

20 Schema S1 de omzetting weergeeft van hemine tot het overeenkomstige acrylnitrilderivaat via het formylderivaat; en

Schema S2 de omzetting weergeeft van het acrylnitrilde-25 rivaat van schema 1 tot het chinolinoporfyrine volgens de uitvinding.

25

UITVOERINGSVOORBEELD

Stap A

30 Protoporfyrinedimethylester (Sato Pharmaceuticals Ltd, Tokyo, Japan) werd gebruikt voor de bereiding van mesoporfyrinedimethylester (1) volgens de werkwijze beschreven door Fuhrop, J.H. et al (Porfyrins and Metalloporfyrins, supra). 110 g (0,18 mol) Mesoporfyrinedimethylester (1), opgelost in 1,5 l dimethylformamide dat 0,2 mol nikkel(II)acetaat bevatte, werd gedurende 15 minuten onder terugvloeiing verwarmd. Na afdampen van het oplosmiddel onder vacuüm bij 80°C leverde de daaropvolgende chromatografie over silicagel 103 gram (0,16 mol, 86%) van het mesoporfyrinedimethylester-nikkelcomplex 2 op.

Stap B

Een Vilsmeier-formylering werd uitgevoerd met methylformanilide en POCl_3 in 1,2-dichloorethaan (Vilsmeier, A. et al., 5 Ber. 60, p. 119, (1927); Minkin et al., Chem. Rev. 74, p. 87-99 (1974)). Dit levert een mengsel op van monoformylderivaten 3a - 3d.

Stap C

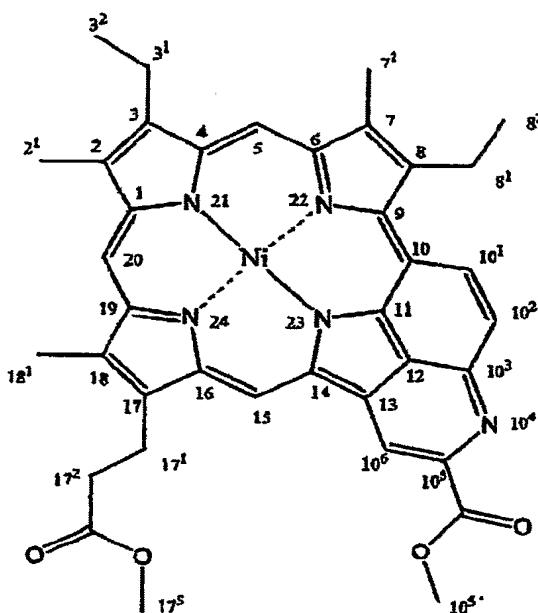
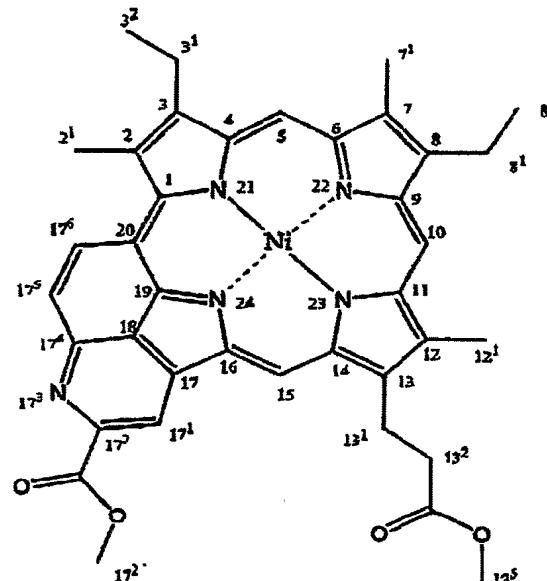
10 Het bij stap B verkregen mengsel van vier monoformyl-
mylderivaten 3a - 3d werd omgezet tot de corresponderende
meso-acrylonitrilderivaten 4a - 4d via een Horner-Emmens re-
actie (Van den Berg, E.M.M. et al Recl. Chim. Trav. Pays-Bas,
109(3), p. 160-167 (1990), Boutagy et al. Chem. Rev. 74, p.
15 87-99, (1974)) met het anion van diëthylfosfonoacetonitril.
Kristallisatie van het productmengsel uit dichloormethaan/hexaan door afdampen van dichloormethaan leverde 6,6
gram zuiver isomeer 4a op. De moederloog bevatte in hoofdzaak
4b en 4d, welke via een daaropvolgende kristallisatie en
20 kristallijn materiaal opleverde dat uit 4b en 4d (63 gram)
bestond in een verhouding van 1:2. De vier isomeren 4a - 4d
werden gevormd in een verhouding van $4a:4b:4c:4d=1:1:0,4:2$.
Deze verhouding stemt overeen met de verwachting. De intro-
ductie van een formylgroep op plaats 20 (3d) ondervindt de
25 minste mate van sterische hindering omdat de kleinste
(methyl)groepen daar aanwezig zijn. Bij de vorming van 3a en
3b is de sterische hindering het gevolg van één methylgroep
en een grotere ethylgroep, terwijl de vorming van 3c een meer
belemmerende sterische interactie omvat met twee ethylgro-
30 open.

Stap D

Het onder terugvloeiing van zuiver 4a in trichloorazijnzuur bij 196°C leidt verrassenderwijze tot een nieuw chinolineneporfyrine-product (5a). De λ_{max} van deze nieuwe verbinding 5a is in vergelijking met mesoporfyrinedimethylester 1 naar het rood verschoven (respectievelijke waarden voor λ_{max} zijn: 567 nm en 638 nm).

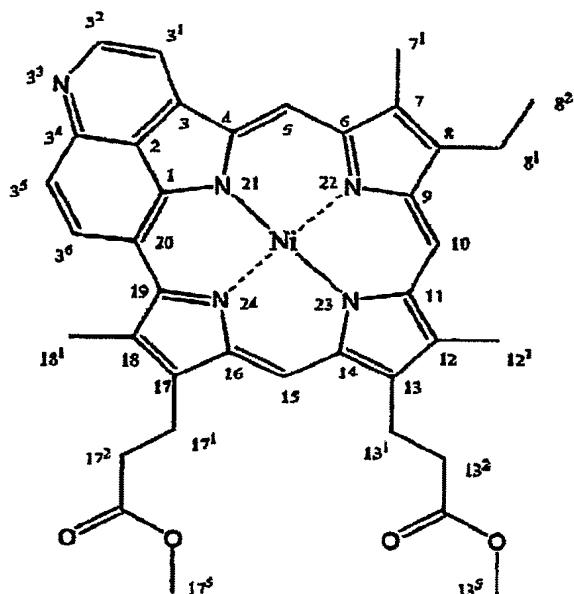
De behandelingen van het mengsel van 4b en 4d leverden een mengsel op van 5b, 5c en 5d.

Desgewenst kan het gebruikte metaalion (hier nikkel) op gebruikelijke wijze worden verwijderd (5 min. gec. zwavelzuur bij kamertemperatuur, de tijd die nodig was om geheel in oplossing te gaan), onder oplevering van de overeenkomstige verbindingen 6a - 6d. De namen voluit zijn weergegeven in tabel 1. Bijzonder hierbij is dat de maximale absorptiegolf-
lengte is gelegen bij 680 nm, dat is erg lang voor geheel on-
verzadigde porfyrineringsystemen.

5b5c

15

20

5d

5

Tabel 1

Overzicht van de verbindingen van de schema's S1 en S2.

10

- 1 mesoporphyrindimethylester
2 nickel(II)mesoporphyrinatodimethylester
3a nikkel(II)-5-formylmesoporphyrinato dimethylester
3b nikkel(II)-10-formylmesoporphyrinato dimethylester
3c nikkel(II)-15-formylmesoporphyrinato dimethylester
3d nikkel(II)-20-formylmesoporphyrinato dimethylester
4a nikkel(II)-5-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di-
 methylester
4b nikkel(II)-10-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di-
 methylester
4c nikkel(II)-15-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di-
 methylester
4d nikkel(II)-20-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di-
 methylester

15

5a nikkel(II)chinolino[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporphyrinato dimethylester

5b nikkel(II)-2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrinato dimethylester

5c nikkel(II)-2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-qrs]-18-demethyl-17-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrinato dimethylester

5d nikkel(II)chinolino[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporphyrinato dimethylester

6a chinolino[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporphyrin dimethylester

6b 2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrin dimethyl-ester

6c 2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-qrs]-18-demethyl-17-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrin dimethyl-ester

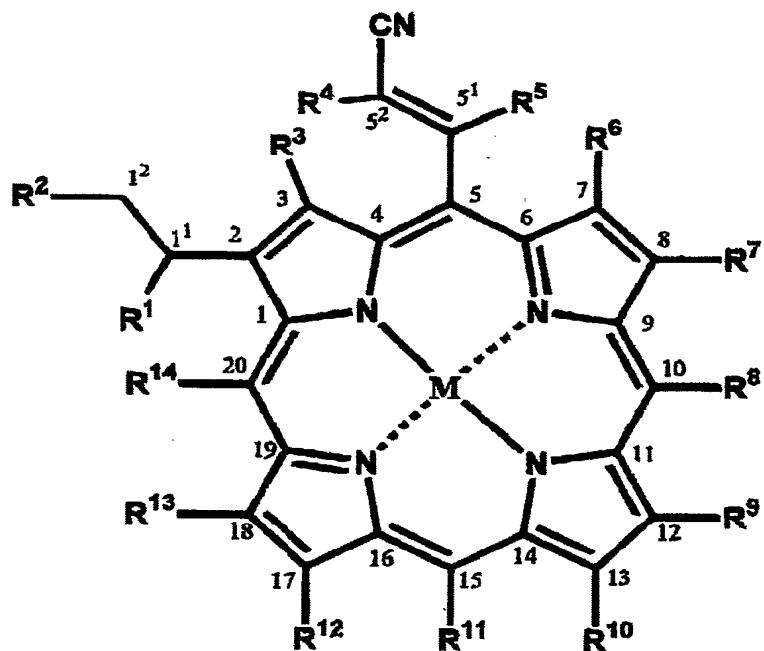
6d chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporphyrin dimethylester.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor de bereiding van een porfyrinederivaat uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding, **met het kenmerk**, dat als de meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding een mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding wordt gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding, in een vorm waarbij de porfyrinering ervan is gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezigheid van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een porfyrinederivaat dat een met de porfyrinering gefuseerde chinolinering bezit, en het tweewaardige metaalion optioneel wordt verwijderd of vervangen door een ander metaalion.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, **met het kenmerk**, dat een mesoacrylonitril-gesubsitueerde porfyrineverbinding met de formule (I) wordt gebruikt,

(I)



waarbij

R^1 , R^2 onafhankelijk van elkaar waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8})alkyl, of lineaire of vertakte (C_{1-8})C(O)Oalkyl voorstellen;

5 R^3 H of (C_{1-2})alkyl voorstelt;

R^4 en R^5 , onafhankelijk van elkaar, waterstof, nitril, of (C_{1-4})alkyl voorstellen;

R^6 H of (C_{1-8})alkyl voorstelt;

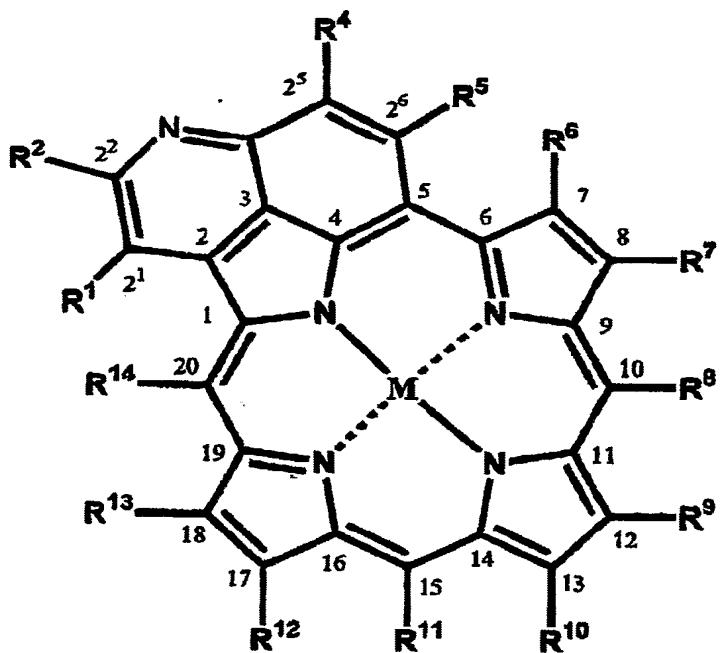
10 R^7 tot R^{12} , onafhankelijk van elkaar, waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8})alkyl, , lineaire of vertakte $CH_3(CH)_nC(O)O(C_{1-8})$ alkyl, waarbij n een geheel getal is van 0 tot 4, $CH_2=CH-$, een monocyclische of bicyclische (C_3-C_{12})aryl, en R^8 , R^{11} , en R^{14} daarenboven een met R^4 , en R^5 gesubstitueerde acrylontrilgroep kunnen voorstellen, waarbij R^4 , en R^5 , de 15 voor R^4 en R^5 gegeven betekenissen hebben;

en

M een tweewaardig metaalion voorstelt,

20 welke verbinding met de formule (I) wordt omgezet tot het overeenkomstige porfyrinederivaat met de formule (II) dat een met de porfyrinering gefuseerde chinolinering bezit voorstellen,

(II)



waarbij de substituenten de hier voor gegeven betekenis hebben, en afhankelijk van de betekenis van R^8 , R^{11} , en R^{14} en het corresponderen van een aanliggende R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , en R^{13} met R^3 optioneel meer dan een met de porfyrinering gefuseerde chinolinering aanwezig is.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, **met het kenmerk**, dat de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrineverbinding wordt bereid door inbrengen van een formylrest op een mesoplaats van een porfyrineverbinding, waarna de aldus gevormde mesoformylporfyrine wordt omgezet tot het mesoacrylonitrilderivaat.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, **met het kenmerk**, dat de gevormde mesoformylporfyrine wordt omgezet tot de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrineverbinding door reactie met diéthylfosfonoacetonitril.

5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, **met het kenmerk**, dat de porfyrineverbinding waarvan wordt uitgegaan wordt gekozen de groep van i) hemine, en ii) heem.

6. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, **met het kenmerk**, dat als het tweewaardige metaalion Ni^{2+} wordt gebruikt.

7. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, **met het kenmerk**, dat bij gebruik van een Brönsted-zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$, de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur boven $140^{\circ}C$.

8. Porfyrineverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, **met het kenmerk**, dat deze chinolino-[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

9. Porfyrineverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, **met het kenmerk**, dat deze 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)-mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

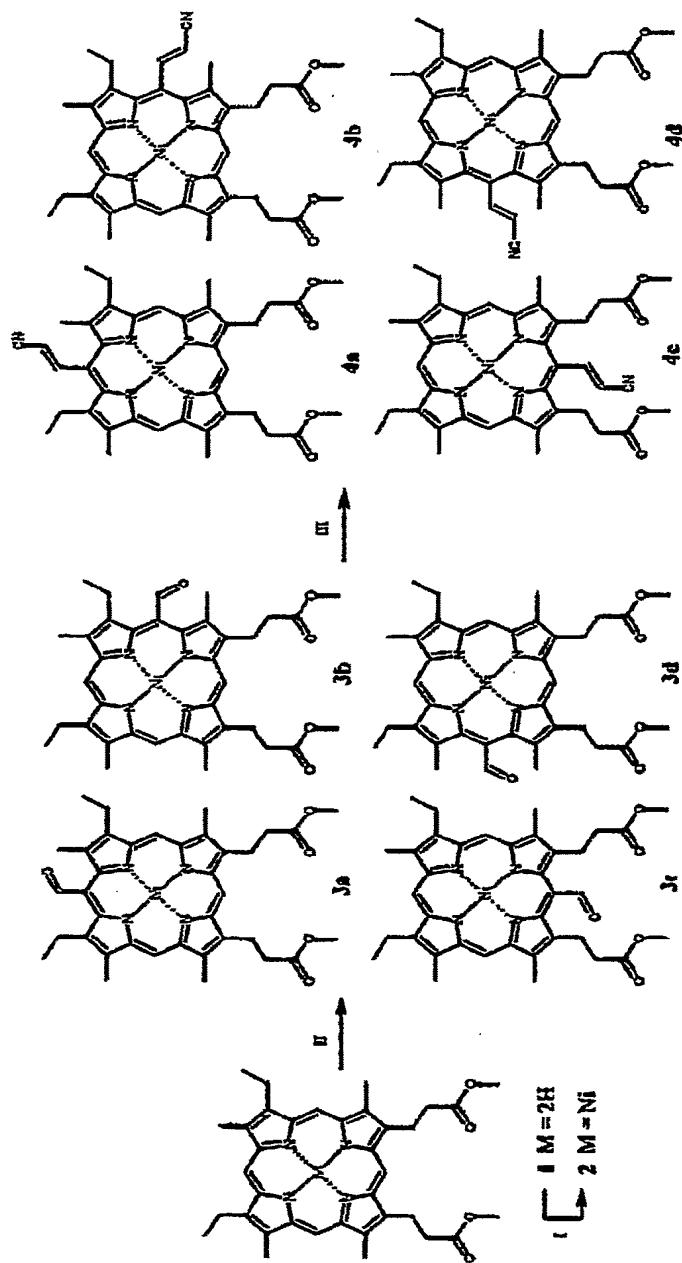
10. Porfyrineverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, **met het kenmerk**, dat deze 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-qrs]-18-demethyl-18-de(2-methoxycarbonylethyl)-

mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

11. Porfyrineverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, **met het kenmerk**, dat deze chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-5 demethyl-3-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

12. Mesoacrylonitrilporfyrine bruikbaar als uitgangsproduct voor de bereiding van een corresponderend chinolineporfyrinederivaat.

S1



S2

